

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-290821

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 35/78

識別記号

ABX M  
ACD  
ADA  
ADS

庁内整理番号

8413-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)11月30日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮ 発明の名称 コラーゲン合成阻害剤とその製造方法

⑯ 特 願 平1-111261

⑰ 出 願 平1(1989)4月28日

⑱ 発 明 者	島 居 義 信	大阪府高槻市淀の原50-1
⑱ 発 明 者	重 松 剛	大阪府大阪市北区豊崎3丁目21番3号 ビアス株式会社内
⑱ 発 明 者	多 島 新 吾	東京都新宿区若菜町3-6-10-201
⑱ 発 明 者	西 川 武 二	神奈川県横浜市保土ヶ谷区峰岡町2-217-8
⑰ 出 願 人	ビアス株式会社	大阪府大阪市北区豊崎3丁目21番3号
⑰ 出 願 人	西 川 武 二	神奈川県横浜市保土ヶ谷区峰岡町2-217-8
⑲ 代 理 人	弁理士 藤 本 昇	

明 細 書

1. 発明の名称

コラーゲン合成阻害剤とその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 丹参 (Salvia miltiorrhiza Bunge) の根から抽出されたコラーゲン合成阻害作用を有するエキスを有効成分として含有してなることを特徴とするコラーゲン合成阻害剤。
2. 丹参 (Salvia miltiorrhiza Bunge) の根の乾燥原料を低級アルコール等の溶剤とともに加熱還流し、又は温浸若しくは冷浸して抽出し、その後、その抽出されたコラーゲン合成阻害作用を有するエキスを配合して製造することを特徴とするコラーゲン合成阻害剤の製造方法。
3. 丹参 (Salvia miltiorrhiza Bunge) の根の乾燥原料を低級アルコール等の溶剤とともに加熱還流し、又は温浸若しくは冷浸して抽出し、次にその抽出物を水相に分画した後にかラムに吸着し、その後、低級アルコール等の

溶剤にて抽出し、その抽出されたコラーゲン合成阻害作用を有するエキスを配合して製造することを特徴とするコラーゲン合成阻害剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はコラーゲン合成阻害剤とその製造方法に関する。

(従来の技術)

一般に、術後の瘢痕や熱傷性瘢痕、或いは強皮症、肺線維症、動脈硬化等の臓器線維症は、何らかの原因によりコラーゲン合成の異常亢進が起こり、線維化が進んで組織の硬化変化を生ずることが主要な成因と考えられている。

そこで、このようなコラーゲン合成を阻害してこれらの疾患を治療するために、副腎皮質ホルモン剤、D-ペニシラミン、抗ヒスタミン剤等が治療薬として用いられている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、副腎皮質ホルモンは、副腎皮質

機能を低下させ、それに基づいて種々の副作用を生じ、また、D-ベンシラミンはラチズムや痙攣等の副作用を生ずるという問題がある。

さらに、抗ヒスタミン剤は、コラーゲン合成阻害作用が弱く、従って上記のような疾患に対する薬理効果は小さい。

よって、いずれにしても、従来では副作用や薬理効果等の種々の面で満足すべきコラーゲン合成阻害剤は未だ開発されていなかったのである。

本発明は、このような問題点を解決するためになされたもので、上記のような術後の瘢痕や熱傷性瘢痕、或いは強皮症、肺線維症、動脈硬化等の臓器線維症等のコラーゲン線維の増加と関連の深い疾患に対し、コラーゲン合成を特異的に抑制して症状の改善をはかりうるようなコラーゲン合成阻害剤を提供することを課題とする。

(課題を解決するための手段)

本発明は、このような課題を解決するために、コラーゲン合成阻害剤及びその製造方法としてなされたもので、コラーゲン合成阻害剤としての特

徴は、丹参 (Salvia miltiorrhiza Bunge) の根から抽出されたコラーゲン合成阻害作用を有するエキスを有効成分として含有してなることにある。

また、コラーゲン合成阻害剤の製造方法としての特徴は、丹参 (Salvia miltiorrhiza Bunge) の根の乾燥原料を低級アルコール等の溶剤とともに加熱還流し、又は温浸若しくは冷浸して抽出し、その後、その抽出されたコラーゲン合成阻害作用を有するエキスを配合して製造することにある。

さらに、他の製造方法としての特徴は、上記のように抽出されたエキスを、さらに水相に分画した後、カラムに吸着し、その後、低級アルコール等の溶剤にて抽出し、その抽出されたコラーゲン合成阻害作用を有するエキスを配合して製造することにある。

(実施例)

以下、本発明の実施例について説明する。

#### 実施例 1

本実施例は、コラーゲン合成阻害剤の製造方法としての実施例である。

先ず、丹参 (Salvia miltiorrhiza Bunge) の根を乾燥し、細断若しくは粉状化した乾燥原料を準備する。

次に、この原料をメタノールとともに加熱還流する。

その後、加熱還流された液を濾過し、その濾過後に得られる抽出物を濃縮して所望のエキスを得る。

このようにして得られたエキスを各種の水性成分、粉末成分等に配合することにより、コラーゲン合成阻害剤が製造されることとなるのである。

#### 実施例 2

本実施例は、コラーゲン合成阻害剤の製造方法としての他の実施例である。

本実施例においては、上記実施例 1 のように加熱還流によって抽出物を得た後、その抽出物を、水と酢酸エチルとの混合液に溶解して水相に分画し、その分画成分をカラムの一種である NC1 GEL CHP 20P に吸着させる。

その後、上記カラム吸着後の成分をメタノール

で抽出して所望のエキスが得られることとなる。

このようなエキスを、上記実施例 1 と同様に関種の水性成分、粉末成分等に配合することにより、コラーゲン合成阻害剤が製造されることとなるのである。

#### 実施例 3

本実施例は、コラーゲン合成阻害剤の一例としての外用剤についての実施例である。

その処方例は次のとおりである。

成分	重量%
丹参抽出エキス	15
白色ワセリン	60
精製ラノリン	25

#### 実施例 4

本実施例は、コラーゲン合成阻害剤の一例としてのゲル基剤についての実施例である。

成分	重量%
丹参抽出エキス	10
グリセリンモノステアレート	10
グリセリン	10

ベントナイト	3
精製水	67

**実施例5**

本実施例は、コラーゲン合成阻害剤の一例としての注射液についての実施例である。

成分	重量%
丹参抽出エキス	5
注射用蒸留水	95

**試験例1**

上記のようなコラーゲン合成阻害剤のコラーゲン合成に対する抑制効果を、ヒト正常皮膚線維芽細胞のコラーゲン合成量より判定した。

試験した試料は、上記実施例2のようにカラム通過後にメタノール抽出したエキスである。

被験試料は上記被験物質をメタノールに溶解して調製した。

コントロールはメタノールのみとした。被験物質の濃度は、 $1.0 \mu\text{L}/\text{mL}$ 、 $5 \mu\text{L}/\text{mL}$ 、 $10 \mu\text{L}/\text{mL}$ 、 $20 \mu\text{L}/\text{mL}$ である。正常のヒト皮膚組織(前腕)より線維芽細胞を培養し、各試料添加後に

2日間培養し、その間におけるトリチウム標識プロリンのコラーゲンへの合成量(取込量)より測定した。

結果は、図面に示すように濃度依存的にコラーゲン合成量が減少し、非コラーゲン蛋白の合成には影響が少なく、特異的なコラーゲン阻害効果を有することが判明した。

**試験例2**

表1

試料濃度 ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	細胞数 ( $\times 10^3/\text{well}$ )	DNA合成量(3H-Tdr) (cpm $\times 10^{-2}/\text{cell}$ )
0	392	6.6
1	356	8.1
5	368	7.2
10	226	8.0
20	254	6.8

次に、被験物質の細胞毒性及びDNA合成阻害

への影響を調べる目的で、試験例1と同様の試料を用いてDNA合成量を調べた。

結果は、上記表1のとおりであった。

この結果、被験物質の各濃度におけるDNA合成阻害率に大きな変化のないことが判明した。

尚、コラーゲン合成阻害剤中の丹参エキスの配合量は上記各実施例に限定されるものではないが、0.01~20重量%、特に1~15重量%であることが好ましい。

また、丹参エキス以外の他の成分の種類も上記実施例に限定されるものではなく、水性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、防腐剤、酸化防止剤、色素、香料等種々のものを配合することが可能である。

さらに、投与形態としては、外用、内服、静脈注射、筋肉注射等問うものではない。

さらに、用途も医薬品に限定されるものではなく、種々の用途に使用可能である。

さらに、上記実施例1、2のコラーゲン合成阻害剤の製造方法においては、原料をメタノールに

よって抽出したが、メタノールに代えてエタノールを使用することも可能であり、また、低級アルコール以外の溶剤を使用することも可能である。

また、該実施例では丹参の乾燥した原料を使用した。使用する原料は必ずしも乾燥したものでなくともよい。

さらに、該実施例では、加熱還流によって抽出を行ったが、加熱還流に限らず、たとえば温浸や冷浸によって抽出してもよい。

さらに、上記実施例2では、抽出物を分画させる水相として水と酢酸エチルの混合液を用いたが、分画用の水相の種類もこれに限定されない。

さらに、分画成分を吸着させるカラムも該実施例のHCl GEL CHP 20Pに限定されるものではなくたとえばBP20等のカラムを使用することも可能であり、その種類は問わない。

その他、コラーゲン合成阻害剤の製造のための作業条件等も問わない。

(発明の効果)

叙上のように、本発明のコラーゲン合成阻害剤

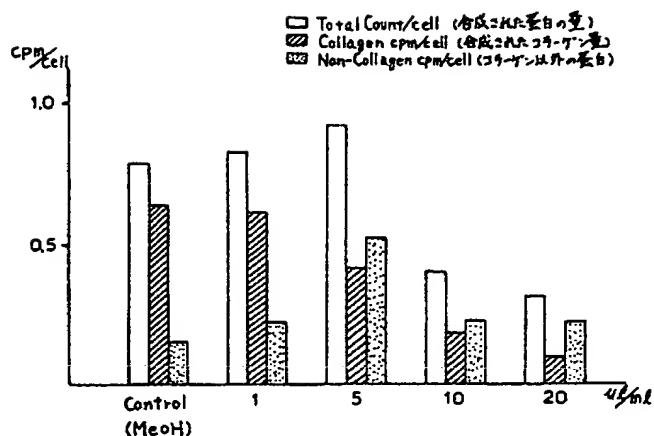
は、ヒトのコラーゲン合成を特異的に抑制する効果を有するものである。

従って、コラーゲン合成の異常亢進を抑制するために、臓器、組織の線維化、硬化が阻止され、その結果、外科手術後に生じる術後瘢痕、熱傷、交通事故等の後に生じるケロイドや肥厚性瘢痕、及び強度症、肺線維症、動脈硬化症、肝硬変等の臓器線維症の治療に有効な効果を有するに至った。

また、本発明の製造方法においては、上記のような丹参のエキスを確実に抽出することができ、特に水相での分画やカラムの吸着を行えば、より純度の高いエキスが得られるという効果がある。

#### 4. 図面の簡単な説明

図面は、丹参抽出エキスのコラーゲン合成抑制量の試験結果を示す棒グラフである。



出願人 ビアス株式会社  
出願人 西川 武二  
代理人 弁理士 藤本昇